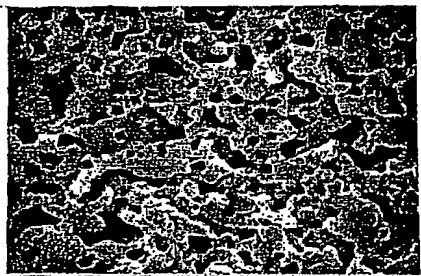


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C04B 35/00, 38/04, A61L 27/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: <input checked="" type="checkbox"/> WO 94/10100 (43) Date de publication internationale: 11 mai 1994 (11.05.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/01039 (22) Date de dépôt international: 25 octobre 1993 (25.10.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/13059 26 octobre 1992 (26.10.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR]; 31-33, rue de la Fédération, F-75752 Paris Cédex 15 (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : VIGUIE, Jean-Claude [FR/FR]; La Pra, F-38320 Herbeys (FR). RABU, Béatrice [FR/FR]; 22, rue de Sisteron, F-38170 Seyssinet (FR). (74) Mandataire: BREVATOME; 25, rue de Ponthieu, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF MICROPOROUS CALCIUM PHOSPHATE PIECES COMPRISING HYDROXYLAPATITE		
(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE PIECES MICROPOREUSES EN PHOSPHATE DE CALCIUM COMPRENANT DE L'HYDROXYLAPATITE		
<div data-bbox="792 1207 1209 1480"></div>		
(57) Abstract <p>The invention concerns a process for the preparation of microporous calcium phosphate pieces comprising hydroxylapatite, having controlled microporosity, and the pieces so obtained. The process comprises three successive stages: a) densifying, by hot isostatic pressing at a pressure of 20 to 150 MPa, at a temperature T_1 of 900 to 1200 °C, a calcium phosphate powder with an atomic ratio Ca/P of 1,600 to 1,666; and b) subjecting the densified piece to heat treatment at a temperature T_2 of 900 °C to 1400 °C. In this process, the choice of pressure, the isostatic pressure and the temperatures T_1 and T_2 serve to adjust the microporosity of the piece and the ratio of the open microporosity to the total microporosity to produce characteristics suited to various applications in particular bone reconstruction.</p>		
(57) Abrégé <p>L'invention concerne un procédé de préparation de pièces microporeuses en phosphate de calcium comprenant de l'hydroxylapatite, à microporosité contrôlée, et pièces obtenues par ce procédé. Ce procédé comprend les étapes successives suivantes: a) densifier par compression isostatique à chaud, sous une pression de 20 à 150 MPa, à une température T_1 de 900 à 1.200 °C, une poudre de phosphate de calcium ayant un rapport atomique Ca/P de 1,600 à 1,666; et b) soumettre la pièce densifiée à un traitement thermique effectué à une température T_2 de 900 °C à 1.400 °C. Avec ce procédé, le choix de la pression de compression isostatique et des températures T_1 et T_2 permet de régler la microporosité de la pièce et le rapport de la microporosité ouverte à la microporosité totale, afin d'obtenir des caractéristiques adaptées à diverses applications, notamment pour la reconstitution osseuse.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Bésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

PROCÉDE DE PREPARATION DE PIÉCES MICROPOREUSES
EN PHOSPHATE DE CALCIUM COMPRENANT DE
L'HYDROXYLAPATITE

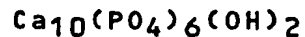
5

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de pièces microporeuses en phosphate de calcium comprenant de l'hydroxylapatite.

10

De façon plus précise, elle concerne l'obtention de pièces en phosphate de calcium constitué d'hydroxylapatite et éventuellement de phosphate tricalcique, ayant des caractéristiques de porosité (dimension et forme des pores, porosité ouverte, 15 porosité fermée et volume poreux) adaptées aux utilisations envisagées.

On rappelle que l'hydroxylapatite (HAP) est un phosphate de calcium de formule :



20

ayant un rapport atomique Ca/P de 1,666.

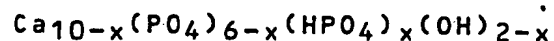
C'est le constituant principal de la substance minérale osseuse, car il représente 95 % en poids de cette substance.

25

L'hydroxylapatite peut être préparée par synthèse chimique sous la forme d'une poudre, mais le produit de synthèse présente souvent des écarts par rapport à la stœchiométrie correspondant à l'hydroxylapatite. Cette hydroxylapatite de synthèse correspond en fait à un mélange d'hydroxylapatite 30 ayant la formule donnée ci-dessus et de phosphate tricalcique de formule $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Pour obtenir de bonnes qualités mécaniques et une réactivité satisfaisante, il est préférable que la proportion de phosphate tricalcique ne conduise pas à un rapport

35

atomique Ca/P inférieur à 1,600. Cette hydroxylapatite de synthèse ou phosphate de calcium peut ainsi correspondre à la formule :



5 dans laquelle x est tel que :

$$0 < x \leq 0,4$$

ce qui correspond à un rapport atomique Ca/P de 1,600 à 1,666.

10 Aussi, dans la suite du présent texte, on utilisera le terme de phosphate de calcium pour désigner les produits ayant un rapport atomique Ca/P de 1,600 à 1,666, en particulier ceux correspondant à cette formule.

15 Les phosphates de calcium de ce type peuvent trouver des applications thérapeutiques, par exemple pour la reconstitution osseuse ou tissulaire, et d'autres applications par exemple comme phase stationnaire en chromatographie analytique préparative ou de prépurification ainsi que dans
20 des réacteurs de catalyse.

La reconstitution osseuse à partir d'hydroxylapatite (HAP) est une thérapeutique connue en odontologie et en chirurgie reconstitutive, comme
25 il est décrit par Passuti et al dans La Presse Médicale, 18, n° 1, 7-14 janvier 1989, p. 28-31, et par Lavernia et al dans Ceramic Bulletin 70, n° 1, p. 95-100.

Dans cette technique, une approche thérapeutique pour stimuler la repousse d'un nouveau
30 tissu osseux consiste à apporter l'hydroxylapatite sous forme de granulés injectables. Le transfert à travers l'aiguille et la répartition dans la zone à traiter imposent un bon contrôle de la sphéricité, de la taille et de l'état de surface des
35

granulés.

Pour cette utilisation, la macroporosité est obtenue d'elle-même par l'espacement des granules. Par contre, il est important d'avoir une microporosité adaptée à cette thérapeutique.

L'utilisation clinique de ces hydroxylapatites pour des substitutions volume à volume présente des limitations en dimensions et en contraintes liées à leurs médiocres qualités mécaniques.

L'utilisation par ailleurs de l'HAP sous la forme de granulés injectables n'est envisageable que si le matériau résiste à la fragmentation et à l'abrasion au cours des transferts. Là encore la tenue mécanique est en question.

La solidité diminuant de façon générale, quand le volume poreux augmente, un compromis doit être trouvé entre porosité et résistance mécanique.

Pour ces applications, notamment pour la reconstitution osseuse, il est donc important de disposer de pièces d'hydroxylapatite ayant des caractéristiques de porosité adaptées.

Les pièces poreuses en hydroxylapatite présentent deux types de porosité :

- une macroporosité (pores de 100 à 600 μm) autorisant la réhabitation de la pièce par les tissus osseux, et

- une microporosité interconnectée ayant des pores de quelques micromètres, qui permet la mise en solution, puis le transfert des ions calcium et phosphate et plus généralement des cellules participant au métabolisme de la synthèse osseuse, entre l'hydroxylapatite et le tissu néoformé.

La macroporosité est classiquement obtenue par addition d'agents porogènes que l'on élimine

ensuite.

La microporosité est obtenue en réalisant une densification partielle d'une poudre d'hydroxylapatite, c'est-à-dire en maintenant volontairement la température du traitement de densification en-dessous de la température de frittage.

Généralement, on réalise cette densification ou frittage à des températures allant de 1 000 à 1 350°C en effectuant, soit un frittage naturel à une température de 1 200 à 1 300°C, soit un frittage sous charge à une température d'environ 1 100°C, soit un frittage par compression isostatique à chaud.

Avec ces procédés, on ne peut régler indépendamment le volume microporeux et le rapport de la microporosité ouverte à la microporosité totale, car ce rapport dépend de la microporosité totale de la pièce comme on peut le voir sur la figure 1 annexée.

Cette figure 1 est un diagramme représentant la microporosité (en %) en fonction de la masse volumique relative (en %) de pièces en hydroxylapatite obtenues par frittage naturel à des températures allant de 1 000 à 1 300°C.

Sur cette figure, la courbe 1 se rapporte à la microporosité totale P_t , tandis que la courbe 2 se rapporte à la microporosité ouverte P_o . On remarque ainsi que pour des masses volumiques relatives inférieures à 88%, c'est-à-dire une microporosité totale P_t supérieure à 12%, la microporosité ouverte P_o est très largement prépondérante. En revanche, pour des masses volumiques relatives supérieures à 91 %, soit des microporosités totales allant jusqu'à 9 %, la microporosité ouverte P_o est

pratiquement inexistante et la microporosité fermée P_f est largement prépondérante.

5 Aussi, étant donné que la température de frittage permet d'agir uniquement sur la masse volumique relative, on ne peut régler par ce frittage le pourcentage de microporosité ouverte par rapport à la microporosité totale, ce rapport étant défini par la masse volumique relative, c'est-à-dire par la microporosité totale.

10 Or, pour certaines applications, il est souhaitable d'avoir une microporosité ouverte prépondérante, avec une microporosité totale relativement faible pour ne pas nuire aux caractéristiques mécaniques de la pièce, car celle-ci devient plus fragile
15 lorsque le volume poreux augmente.

Avec ces procédés connus de densification, on ne peut par ailleurs contrôler les dimensions de pores des pièces en hydroxylapatite. Généralement, ces pores ont des formes allongées avec de nombreuses
20 intersections de parois à angle aigu, qui sont assimilables à des défauts critiques, responsables de la faible résistance mécanique des pièces.

La présente invention a précisément pour objet un procédé de préparation d'une pièce poreuse en phosphate de calcium, qui permet de régler les
25 caractéristiques de porosité de la pièce indépendamment de la valeur du volume poreux, tout en obtenant de bonnes caractéristiques mécaniques.

Selon l'invention, ce procédé comprend
30 les étapes successives suivantes :

a) densifier par compression isostatique à chaud, sous une pression de 20 à 150MPa, à une température T_1 de 900 à 1200°C, une poudre de phosphate de calcium ayant un rapport atomique
35

Ca/P de 1,600 à 1,666, plus particulièrement de 1,640 à 1,665 pour les applications médicales ; et

5 b) soumettre la pièce densifiée à un traitement thermique effectué à une température T_2 de 900°C à 1400°C.

10 Dans le procédé de l'invention, le fait de réaliser une densification de la poudre d'hydroxylapatite par compression isostatique à chaud, suivie d'un traitement thermique, permet, d'une part, de créer une microporosité homogène de 10 à 20 % en volume avec des pores de 0,5 à 5µm dont la forme est proche d'une géométrie sphérique et, d'autre part, de conférer à l'édifice poreux une bonne
15 stabilité mécanique, en réglant de plus le rapport de la microporosité ouverte à la microporosité totale indépendamment de cette dernière.

En effet, la compression isostatique à chaud de l'hydroxylapatite produit de l'eau et
20 de l'oxyapatite selon la réaction :
$$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O} + \text{H}_2\text{O}.$$

La vapeur d'eau est retenue sous pression dans les microporosités fermées qui ont des dimensions inférieures à 1 µm.

25 Lors du traitement thermique qui suit à la température T_2 , sous une pression inférieure à la pression de compression, par exemple sous la pression atmosphérique, la vapeur d'eau enfermée dans les pores exerce une pression qui déforme
30 la matrice. On forme ainsi un réseau de pores microniques avec une proportion de microporosité ouverte par rapport à la microporosité totale qui dépend de la température T_2 utilisée.

35 Dans ce procédé, on contrôle ainsi la

microporosité (volume microporeux total et dimensions de pores) de la pièce en choisissant la température T1 et la pression utilisées pour la compression isostatique à chaud, et on règle le rapport entre la microporosité ouverte et la microporosité fermée en choisissant la température T2 du traitement thermique.

Les durées utilisées pour la compression isostatique et le traitement thermique permettent aussi d'agir sur les caractéristiques de microporosité de la pièce. Généralement, on réalise la compression isostatique pendant 10min à 2h. Le traitement thermique peut être effectué pendant des durées allant de 3h à 24h, généralement à la pression atmosphérique, sous air.

Selon l'invention, on peut aussi créer une macroporosité dans la pièce, en ajoutant un agent porogène sous forme de granulés à la poudre de phosphate de calcium elle même granulée, avant de réaliser la compression isostatique. Dans ce cas, après l'étape de compression isostatique, on élimine l'agent porogène, par exemple par dissolution, pour créer dans la pièce une macroporosité avant d'effectuer l'étape b).

Les agents porogènes utilisés sont des produits minéraux ou organiques susceptibles d'être éliminés ensuite par volatilisation ou dissolution.

A titre d'exemple, l'agent porogène peut être de la magnésie. La quantité d'agent porogène ajoutée peut représenter de 2 à 3% du volume de la poudre de phosphate de calcium. Lorsque l'agent porogène est de la magnésie, il peut être dissous ensuite par une solution légèrement acide, par exemple dans un tampon acétique.

On peut aussi utiliser un agent dispersant en poudre pour préparer des granulés de phosphate de calcium microporeux; dans ce cas, on élimine de préférence l'agent dispersant ayant servi à pré-
5 parer les granulés à traiter après l'étape b), et le procédé comprend avantageusement les étapes successives suivantes :

a) densifier par compression isostatique à chaud, sous une pression de 20 à 150MPa, à une
10 température T_1 de 900 à 1200°C, des granulés de phosphate de calcium ayant un rapport atomique Ca/P de 1,640 à 1,665 dispersés dans l'agent dispersant ;

b) soumettre la pièce densifiée à un
15 traitement thermique effectué à une température T_2 de 900 à 1400°C ; et

c) désagréger la pièce densifiée ainsi obtenue en éliminant l'agent dispersant pour obtenir des granulés microporeux.

20 Les agents dispersants utilisés sont des produits minéraux susceptibles d'être ensuite éliminés.

A titre d'exemple d'agent dispersant utilisable, on peut citer la magnésie.

25 La quantité d'agent dispersant utilisée peut représenter de 10 à 50% du volume des granulés de phosphate de calcium. Lorsque l'agent dispersant est de la magnésie, il peut être dissous ensuite par une solution légèrement acide, par exemple
30 dans un tampon acétique.

Le procédé de l'invention peut être utilisé pour la réalisation de granulés microporeux en phosphate de calcium comprenant des composés biologiquement actifs dans la microporosité ouverte

de la pièce. Dans ce cas, le procédé consiste à préparer des granulés microporeux en phosphate de calcium conformément à l'invention et à inclure ensuite dans la microporosité ouverte des granulés ainsi obtenus un composé biologiquement actif par infiltration dans les micropores.

Les composés biologiquement actifs utilisés peuvent être de n'importe quel type, généralement ce sont des composés organiques.

Le procédé de l'invention peut également être mis en oeuvre pour inclure un composé biologiquement actif dans la microporosité fermée de granulés en phosphate de calcium.

Dans ce cas, on ajoute aux granulés de phosphate de calcium soumis à la compression isostatique un composé biologiquement actif stable aux températures T1 et T2 utilisées pour la compression isostatique et le traitement thermique, puis on réalise les étapes de compression isostatique et de traitement thermique comme précédemment, en éliminant l'agent dispersant qui a été ajouté à la poudre de phosphate de calcium soumise à la compression isostatique.

Ainsi, le procédé de l'invention est très intéressant, car il permet de réaliser des pièces ou des granulés de phosphate de calcium adaptés aux applications envisagées. Par ailleurs, le choix du phosphate de calcium de départ, c'est-à-dire le choix du rapport atomique Ca/P est également effectué en fonction des applications envisagées.

Ainsi, pour la reconstitution osseuse, on peut réaliser des pièces de substitution non résorbables, des pièces réhabitables et résorbables et des granulés résorbables supportant des composés

biologiquement actifs relargables.

Dans le cas des pièces de substitution non résorbables, on utilise un phosphate de calcium ayant un rapport atomique Ca/P proche de celui de l'hydroxylapatite, c'est-à-dire un rapport proche de 1,666. De plus, on choisit la température T2 du traitement thermique pour obtenir une porosité ouverte quasi nulle de façon à ajuster la densité de la pièce en créant une microporosité fermée sans faire pour autant apparaître de microporosité ouverte. De telles pièces peuvent être utilisées, par exemple comme osselets de l'oreille interne ou comme granulés non résorbables pour le durcissement de tissus musculaires. Ainsi, une pièce substituant un osselet de l'oreille interne pourra être ajustée à la même densité que les osselets voisins.

Pour la réalisation de pièces de substitution osseuse, réhabilitables et résorbables, utilisables par exemple pour la reconstitution osseuse volume à volume et le remplissage de cavités osseuses par des granulés, on choisit un phosphate de calcium ayant un rapport atomique Ca/P de 1,653 à 1,665, soit un mélange d'hydroxylapatite et de phosphate tricalcique avec des proportions de phosphate tricalcique de 2 à 20 % en mole. Dans ce cas, il est préférable que la microporosité ouverte soit maximale pour faciliter la résorption de la pièce et on choisit la température T2 du traitement thermique pour obtenir ce résultat.

Pour la réalisation de granulés résorbables supportant des composés biologiquement actifs relargables, le choix du phosphate de calcium de départ et des conditions de préparation des granulés dépend du traitement auquel ils seront destinés.

Ainsi, pour des traitements étalés dans le temps, on inclut le composé actif dans la microporosité fermée des granulés et on utilise un phosphate de calcium ayant un rapport atomique Ca/P proche de celui de l'hydroxylapatite afin de rendre les granulés peu solubles, par exemple un rapport Ca/P de 1,665 à 1666, ce qui correspond dans le cas de mélanges d'hydroxylapatite et de phosphate tricalcique à 1% en mole au plus de phosphate tricalcique. Dans ce cas, la libération du composé biologiquement actif qui est enfermé dans la microporosité fermée se fait au fur et à mesure de la dissolution du granulé qui est très lente, et l'on obtient ainsi un traitement étalé dans le temps.

Dans le cas où on veut effectuer un traitement de courte durée, on immobilise le composé biologiquement actif dans la microporosité ouverte des granulés ; la vitesse de relargage du composé dépendra ainsi de la taille et de l'interconnexion des micropores. Par ailleurs, on utilise de préférence un phosphate de calcium constitué d'un mélange d'hydroxylapatite et de phosphate tricalcique contenant 2 à 20 % en mole de phosphate tricalcique, soit un phosphate de calcium ayant un rapport Ca/P de 1,653 à 1,665, pour faciliter la résorption des granulés.

Les composés biologiquement actifs susceptibles d'être inclus dans les granulés sont, dans le premier cas des composés résistant aux températures T_1 et T_2 utilisées pour la compression isostatique et le traitement thermique, par exemple des composés minéraux tels que du fluorure de calcium.

Dans le deuxième cas, c'est-à-dire lorsque

le composé est inclus dans la microporosité ouverte du granulé, on peut inclure ce composé après le traitement thermique et on peut donc utiliser des composés organiques susceptibles de stimuler le métabolisme de la synthèse osseuse.

L'invention a encore pour objet des pièces ou granulés microporeux en phosphate de calcium obtenus par le procédé de l'invention, caractérisés par un rapport atomique Ca/P de 1,640 à 1,665, une microporosité totale de 10 à 30% en volume et une microporosité ouverte inférieure à 2%, contenant éventuellement un composé biologiquement actif.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture de la description qui suit donnée bien entendu à titre illustratif et non limitatif en référence au dessin annexé sur lequel :

- la figure 1 déjà décrite est un graphique représentant l'évolution de la microporosité ouverte et de la microporosité totale d'une hydroxylapatite en fonction de la masse volumique relative de celle-ci dans le cas de pièces en d'hydroxylapatite préparées par le procédé de l'art antérieur.

- la figure 2 est un diagramme représentant l'influence du rapport atomique Ca/P sur la résistance en flexion de pièces en phosphate de calcium.

- les figures 3 et 4 sont des micrographies représentant la microporosité de pièces en phosphate de calcium obtenues par le procédé de l'invention.

- la figure 5 représente à titre comparatif la microporosité d'une pièce en phosphate de calcium obtenue par un procédé selon l'art antérieur.

- la figure 6 est une représentation

schématique pour la réalisation directe de granulés injectables en hydroxylapatite par le procédé de l'invention.

Pour mettre en oeuvre le procédé de l'invention, on part d'une poudre de phosphate de calcium ayant un rapport Ca/P de 1,600 à 1,666.

Le choix d'un tel rapport permet d'obtenir de bonnes caractéristiques comme le montre la figure 2.

Cette figure 2 est un diagramme illustrant l'évolution de la résistance en flexion de pièces massives en phosphate de calcium réalisées par frittage à une température de 1 200°C pendant 5h, en fonction du rapport atomique Ca/P de la poudre de phosphate de départ.

Sur cette figure, on voit que la résistance à la flexion varie de façon importante en fonction du rapport Ca/P et que les meilleures résistances sont obtenues dans l'intervalle Ca/P allant de 1,600 à 1,666, soit pour les mélanges d'hydroxylapatite et de phosphate tricalcique ayant des rapports molaires du phosphate tricalcique à l'hydroxylapatite allant jusqu'à 66 %.

Des poudres de phosphate de calcium correspondant à ces rapports atomiques Ca/P de 1,600 à 1,666 peuvent être préparées par des procédés classiques, par exemple par précipitation de phosphate de calcium dans un milieu aqueux. Pour effectuer cette précipitation, on peut ajouter lentement une solution de phosphate de diammonium $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ contenant NH_4OH à une solution bouillante de nitrate de calcium contenant aussi NH_4OH . Le rapport Ca/P du phosphate de calcium précipité dépend de la quantité de nitrate de calcium utilisée.

Après précipitation, on filtre le précipité, et on le traite thermiquement par exemple à 800°C, pendant 5h. On obtient ainsi une poudre de phosphate de calcium.

5 Pour préparer des pièces microporeuses à partir de cette poudre conformément au procédé de l'invention, on comprime tout d'abord la poudre à froid dans un moule pour lui donner la forme voulue en lui ajoutant si nécessaire un agent porogène puis on réalise les étapes a) de compression
10 isostatique et b) de traitement thermique du procédé de l'invention.

Les exemples qui suivent illustrent la préparation de pièces en phosphate de calcium par le procédé de l'invention.

15 Exemple 1 : Préparation d'une pièce massive ayant une microporosité contrôlée.

On part d'une poudre d'hydroxylapatite contenant 20% en mole de phosphate tricalcique (rapport Ca/P de 1,653) et ayant une granulométrie
20 de 50um et on la met sous la forme voulue par compression à froid dans un moule sous une pression de 200MPa.

On introduit la pièce comprimée dans une enveloppe en acier dans laquelle on fait le vide, puis on ferme l'enveloppe sous vide par
25 bombardement électronique. On introduit alors l'enveloppe contenant la pièce comprimée dans une enceinte de compression isostatique à chaud, en utilisant l'argon comme fluide de compression, et on réalise la compression isostatique sous une
30 pression de 100MPa, à 1000°C, pendant 1 heure. Au cours de cette étape, l'hydroxylapatite produit

de l'eau et la vapeur d'eau est retenue sous pression dans des microporosités fermées de dimensions inférieures au micromètre.

On extrait la pièce de l'enveloppe et
5 on la soumet ensuite à un traitement thermique effectué à l'air sous la pression atmosphérique, à une température de 1000°C, pendant 5h.

On détermine ensuite la microporosité
totale (P_t) de la pièce, sa microporosité fermée
10 (P_f) et sa microporosité ouverte (P_o).

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 1 qui suit.

15

20

25

30

35

TABLEAU 1

	Etape a) Compression isostatique			Etape b) Traitement thermique			Porosité		
	T ₁ (°C)	Pression (MPa)	Durée (h)	T ₂ (°C)	Pression (MPa)	Durée	P ₀ (% en vol)	P _f (% en vol)	P _t (% en vol)
Ex 1	1000	100	1	1000	0,1	5	15	10	25
Ex 2	1000	100	1	1300	0,1	5	1	23	24

Exemple 2 : Préparation d'une pièce massive ayant une microporosité contrôlée.

On réalise de la même façon que dans l'exemple 1, une pièce en phosphate de calcium mais on effectue le traitement thermique à une température T_2 de 1300°C pendant 5h. On détermine alors la microporosité totale (P_t), la microporosité ouverte (P_o) et la microporosité fermée (P_f) de la pièce ainsi obtenue.

Les résultats sont donnés également dans le tableau 1.

Au vu de ces résultats, on constate que la microporosité totale (P_t) est pratiquement la même dans les deux cas mais que la microporosité fermée (P_f) est beaucoup plus importante dans l'exemple 2 où la température T_2 est de 1300°C. Ainsi, le choix d'une température plus élevée a eu pour effet de fermer la microporosité et d'augmenter la taille des pores, mais le volume poreux total reste inchangé.

Par ailleurs, on note que la microporosité totale est élevée (supérieure à 10% en volume).

Les figures 3 et 4 sont des micrographies, obtenues avec un grossissement de 5000, illustrant respectivement la microporosité des pièces obtenues respectivement dans les exemples 1 et 2.

Sur ces figures, on voit que les pièces présentent des pores arrondis et stabilisés, ce qui limite l'apparition de défauts critiques. Il en résulte un meilleur comportement vis-à-vis des sollicitations mécaniques de toute nature : flexion, compression, attrition etc. Pour un volume poreux identique, les pièces et les granulés préparés

selon l'invention sont donc mécaniquement plus solides.

La figure 5 est une micrographie, obtenue avec un grossissement de 2000, représentant à titre comparatif la structure d'une pièce poreuse en hydroxylapatite obtenue, conformément à l'art antérieur, par un frittage à une température de 1000°C pendant 5 heures.

Sur cette figure, on voit que les pores ont des formes allongées avec des intersections de parois à angles aigus, assimilables à des défauts critiques.

Ainsi, le procédé de l'invention permet d'améliorer la forme des pores et de limiter ainsi l'apparition de défauts critiques.

De plus, avec ce procédé, on peut régler

- le volume microporeux en choisissant la température de compression isostatique à chaud (dans la gamme de 900 à 1200°C),

- les dimensions des pores par action sur la pression de compression (dans la gamme de 20 à 150MPa), et

- la nature de la microporosité (ouverte ou fermée) par le choix de la température T_2 du traitement thermique (900 à 1350°C).

Ainsi, on peut obtenir un volume microporeux de 25% avec une microporosité ouverte de 15%, ce qui correspond au point A sur la figure 1 (pour $T_2=1000^\circ\text{C}$) et une microporosité ouverte de 1% avec un volume microporeux de 24% ce qui correspond au point B (pour $T_2=1300^\circ\text{C}$) sur le diagramme de la figure 1. Ces points sont très éloignés de ce que l'on aurait dû obtenir normalement avec le procédé de l'art antérieur (courbe 2).

Par ailleurs, on remarque que dans le cas du point B, on obtient plus de 20% de microporosité fermée, ce qui constitue une propriété très intéressante pour la fabrication de granulés injectables chargés de composés biologiquement actifs, car on peut ainsi enfermer dans cette microporosité une quantité importante de composé actif qui sera libérée lentement au fur et à mesure de la dissolution du granulé.

La vitesse de dissolution dépend, outre la microporosité, de la composition du phosphate de calcium de départ, c'est-à-dire du rapport Ca/P, la vitesse de dissolution diminuant lorsque le rapport Ca/P augmente, ce qui permet de régler la vitesse à laquelle sera libéré le composé actif. Ainsi, avec de tels granulés, on peut envisager des traitements locaux très étalés dans le temps.

Pour la fabrication de granulés, le procédé de l'invention permet aussi de générer par décapage ou abrasion une surface de rugosité contrôlée en raison de la forme et de la stabilité mécanique des pores. En effet, par décapage, on obtiendra une surface de granulé présentant des arêtes géométriquement définies, ce qui permet un meilleur contrôle de la répartition des granulés injectés dans les tissus osseux car le frottement induit par la présence des arêtes aura pour effet d'immobiliser les plus gros granulés près du point d'injection alors que les plus petits seront entraînés à plus grande distance. La présence d'arêtes à la surface de granulés injectables apparaît donc être un facteur de dispersion.

Exemple 3 : Préparation d'une pièce massive macroporeuse ayant une microporosité contrôlée.

On forme des granulés par compression, concassage et tamisage d'une poudre de phosphate de calcium ayant un rapport Ca/P de 1,660 afin

d'obtenir des grains d'environ 500 μ m.

On prépare à partir d'une poudre de magnésie des grains de 500 μ m de la même façon et on mélange 20 volumes de grains de magnésie à 80 volumes de grains de phosphate de calcium.

On forme une ébauche à partir du mélange par compression et on usine cette ébauche aux dimensions proches de la pièce finale. On place alors l'ébauche dans un conteneur d'acier que l'on scelle sous vide, puis on la soumet à une compression isostatique à chaud à une température de 1000°C, pendant une heure, sous une pression d'argon de 100MPa. On extrait ensuite la pièce du conteneur et on la place dans une solution à pH légèrement acide constitué par un tampon acétique, pour dissoudre préférentiellement la magnésie et créer ainsi la macroporosité requise.

On soumet ensuite la pièce à un traitement thermique à une température de 1000°C pendant 5 heures afin de créer une microporosité ouverte connectée. On soumet enfin la pièce à un usinage aux cotes définitives.

On obtient ainsi une pièce en phosphate de calcium ayant une microporosité totale de 25% avec une microporosité ouverte de 15%, qui présente des caractéristiques mécaniques satisfaisantes pour une application en chirurgie des traumatismes osseux.

Exemple 4 : Préparation de granulés injectables.

On prépare comme dans l'exemple 3 une pièce poreuse d'hydroxylapatite, puis on la soumet, après le traitement thermique à 1000°C pendant 5h, à un concassage, puis un tamisage pour recueillir des granulés dans la gamme de 500 à 800 μ m.

On place alors les granulés dans un milieu légèrement acide constitué par un tampon acétique pour dissoudre lentement le phosphate de calcium et on brasse la suspension dans un lit de billes d'alumine pour arrondir et sphéroïdiser par attrition les grains précédents.

Après rinçage à l'eau, on effectue un tri de forme sur plateau vibrant, puis un tamisage pour sélectionner les granulés sphériques ayant la taille requise.

Exemple 5 : Préparation directe de granulés injectables.

Une installation pour la préparation de tels granulés est représentée de façon schématique sur la figure 6.

Pour cette préparation, on part d'une barbotine de phosphate de calcium stockée dans un récipient (1), soumise à une agitation au moyen d'un agitateur (3), et on introduit cette barbotine dans un solvant hydrophobe constitué par du cyclohexane présent dans le récipient (5) qui est muni d'un dispositif de fragmentation de la phase aqueuse constitué, soit par un disque tournant, soit par un capillaire vibrant. Sur la figure, on a représenté un disque tournant (7) qui permet d'éjecter les gouttes produites par fragmentation de la phase aqueuse dans le cyclohexane.

Les granulés humides produits dans le récipient (5) sont introduits ensuite dans une zone de chauffage (9) pour être déshydratés par chauffage dans le cyclohexane à une température de 70-75°C. On recueille ainsi dans le récipient (11) des granulés secs.

On récupère par la conduite (17) le

cyclohexane qui est entraîné par l'eau à la partie supérieure de la zone (9), et on l'amène dans le récipient (13) où l'on sépare l'eau par décantation afin de recycler le cyclohexane par la conduite (15) munie d'une pompe (16) dans le récipient (5). Le cyclohexane sec restant est ensuite évacué par la conduite (12). On mélange ensuite les granulés secs recueillis dans le récipient (11) à de la magnésie en poudre, puis on comprime le mélange pour former une ébauche que l'on place dans un conteneur en acier scellé sous vide. On soumet ensuite l'ensemble à un cycle de compression isostatique à chaud à 1000°C, sous une pression d'argon de 100MPa, pendant une heure. On extrait alors la pièce du conteneur, puis on la soumet à un traitement thermique effectué à une température de 1000°C pendant 5h pour obtenir la microporosité désirée.

Après cette opération, on soumet la pièce à une désagrégation et on la traite dans un tampon acétique pour dissoudre la magnésie.

On tamise les granulés et on les trie sur un plateau vibrant pour éliminer les particules non sphériques. On obtient ainsi des granulés ayant un diamètre de 200 à 600µm que l'on place dans un liquide porteur et que l'on conditionne par doses pour l'injection.

Lorsqu'on veut inclure dans ces granulés un composé biologiquement actif tel que du fluorure de calcium, on ajoute le fluorure de calcium à la barbotine de phosphate de calcium du récipient (1).

Ainsi, le procédé de l'invention permet de réaliser facilement des pièces convenant à diverses applications, notamment pour la reconstitution

osseuse.

Il convient également pour la préparation de pièces telles que des granulés, pour la chromatographie et les réacteurs de catalyse où le réglage de la microporosité est intéressant pour réguler les échanges chimiques.

5
10

15

20

25

30

35

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une pièce poreuse en phosphate de calcium, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

5 a) densifier par compression isostatique à chaud, sous une pression de 20 à 150MPa, à une température T_1 de 900 à 1200°C, une poudre de phosphate de calcium ayant un rapport atomique Ca/P de 1,600 à 1,666 ; et

10 b) soumettre la pièce densifiée à un traitement thermique effectué à une température T_2 de 900°C à 1400°C.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on ajoute un agent porogène sous forme de granulés à la poudre de phosphate de calcium elle-même granulée avant de réaliser la compression isostatique, et en ce que l'on élimine l'agent porogène après l'étape de compression isostatique pour créer dans la pièce une macroporosité avant d'effectuer l'étape b).

20 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le rapport atomique Ca/P du phosphate de calcium est de 1,640 à 1,665.

25 4. Procédé de préparation de granulés de phosphate de calcium microporeux, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

30 a) densifier par compression isostatique à chaud, sous une pression de 20 à 150MPa, à une température T_1 de 900 à 1200°C, des granulés de phosphate de calcium ayant un rapport atomique Ca/P de 1,640 à 1,666 dispersés dans un agent

dispersant ;

b) soumettre la pièce densifiée à un traitement thermique effectué à une température T_2 de 900 à 1400°C ; et

5 c) désagréger la pièce densifiée ainsi obtenue en éliminant l'agent dispersant pour obtenir des granulés microporeux.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la quantité d'agent dispersant
10 représente de 10 à 50% en volume du phosphate de calcium.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 et 4, caractérisé en ce que l'agent
15 porogène ou l'agent dispersant est de la magnésie et en ce que la magnésie est éliminée par dissolution dans un tampon acétique.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on
20 contrôle la microporosité de la pièce en choisissant la température T_1 et la pression utilisées pour la compression isostatique à chaud, et en ce que l'on règle le rapport entre la microporosité ouverte et la microporosité fermée en choisissant la température T_2 du traitement thermique.

25 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation de pièces de substitution osseuse non résorbables, caractérisé en ce que le rapport atomique Ca/P du phosphate de calcium est voisin de 1,666 et en ce que l'on
30 choisit la température T_2 du traitement thermique pour obtenir une microporosité ouverte quasi nulle.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation de pièces de substitution osseuse réhabitables et résorbables,

caractérisé en ce que le rapport atomique Ca/P du phosphate de calcium est de 1,653 à 1,665 et en ce que l'on choisit la température T₂ du traitement thermique pour obtenir une microporosité ouverte maximale.

10. Procédé de préparation de granulés microporeux en phosphate de calcium comprenant des composés biologiquement actifs, caractérisé en ce qu'il consiste à préparer des granulés microporeux en phosphate de calcium selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 et à inclure dans la microporosité ouverte des granulés ainsi obtenus un composé biologiquement actif par infiltration dans les micropores.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le phosphate de calcium a un rapport Ca/P de 1,653 à 1,665.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 et 11, caractérisé en ce que le composé biologiquement actif est un composé organique.

13. Procédé de préparation de granulés microporeux en phosphate de calcium contenant un composé biologiquement actif inclus dans la microporosité fermée de la pièce, caractérisé en ce qu'il consiste à préparer des granulés microporeux en phosphate de calcium selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 en ajoutant aux granulés de phosphate de calcium soumis à la compression isostatique un composé biologiquement actif stable aux températures T₁ et T₂ utilisées pour la compression isostatique et le traitement thermique.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le composé biologiquement

actif est du fluorure de calcium.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 13 et 14, caractérisé en ce que le rapport atomique Ca/P du phosphate de calcium est de 1,665 à 1,666.

16. Pièce ou granulés microporeux en phosphate de calcium, caractérisés par un rapport atomique Ca/P de 1,640 à 1,665, une microporosité totale de 10 à 30% en volume et une microporosité ouverte inférieure à 2%.

17. Granulés selon la revendication 16, comprenant de plus un composé biologiquement actif.

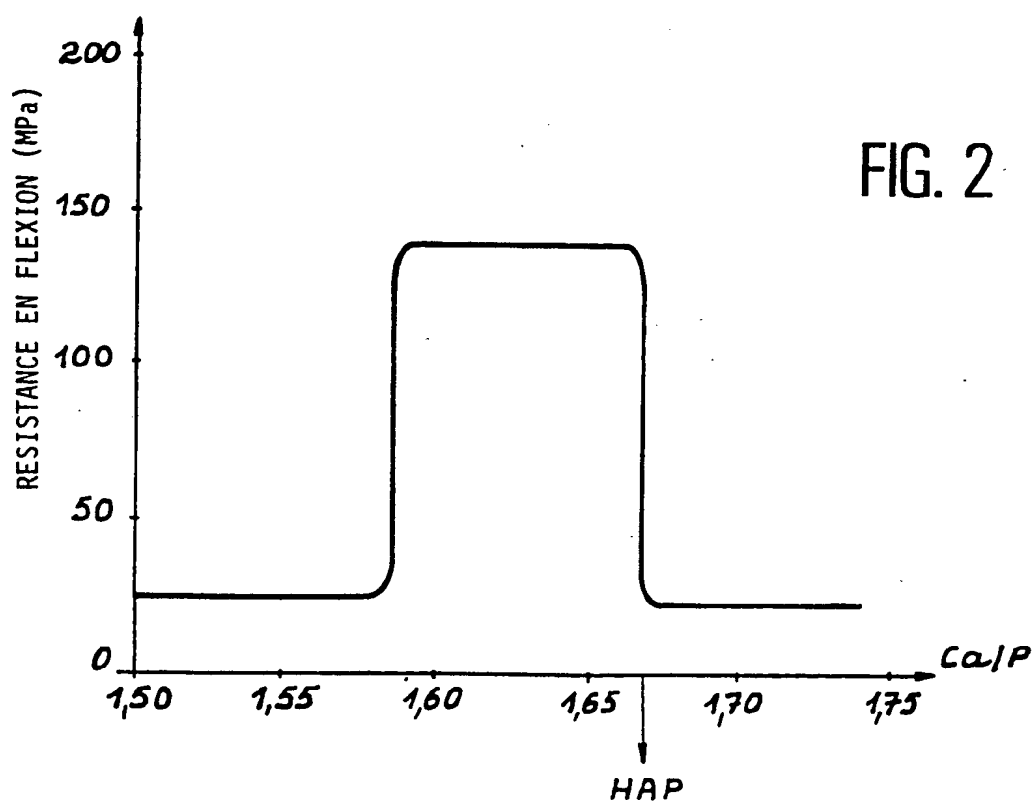
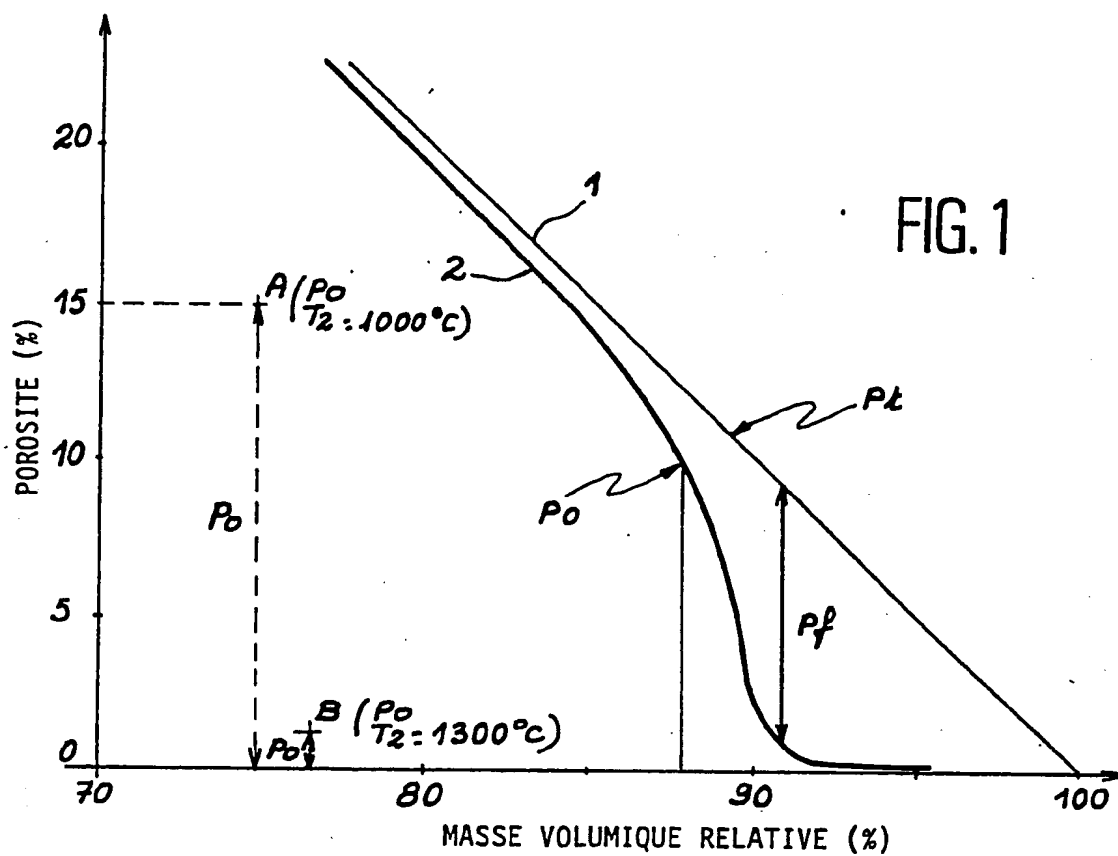
15

20

25

30

35



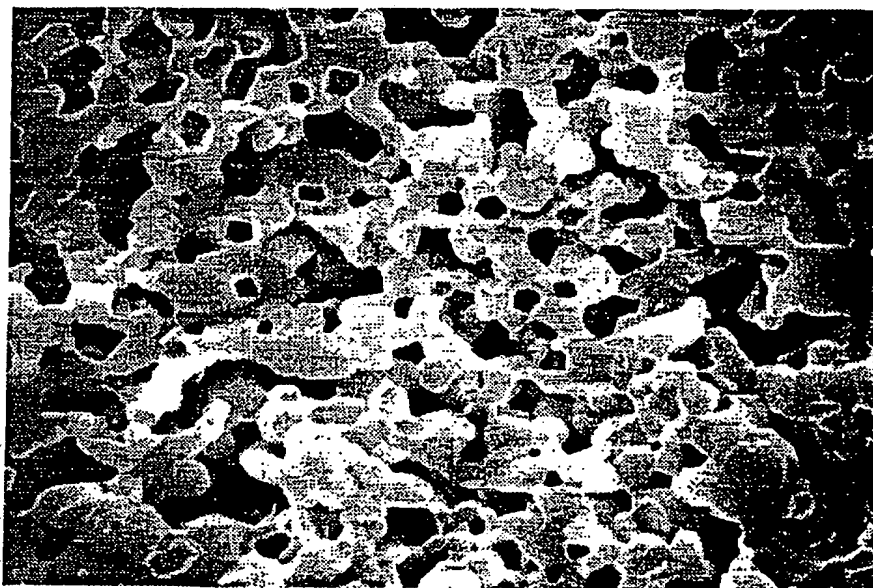


FIG. 3

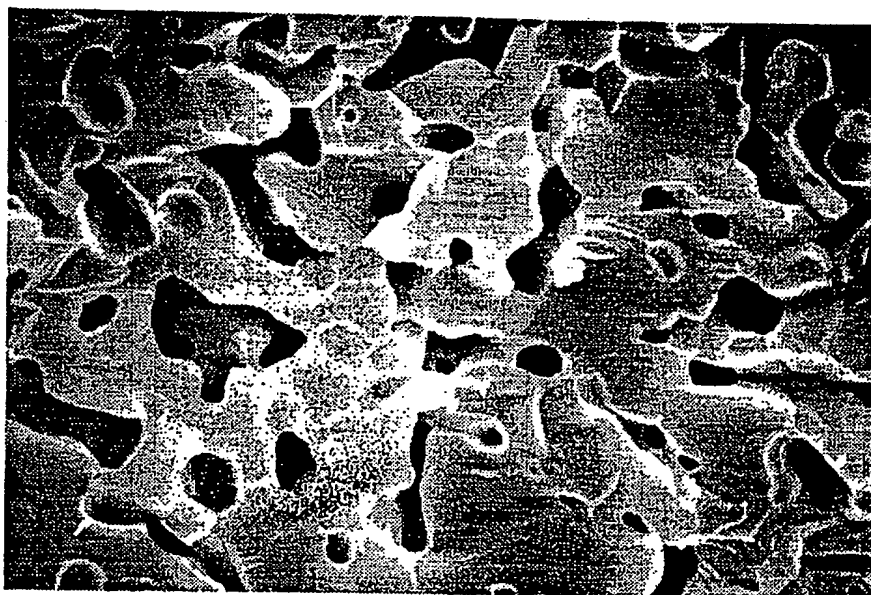


FIG. 4

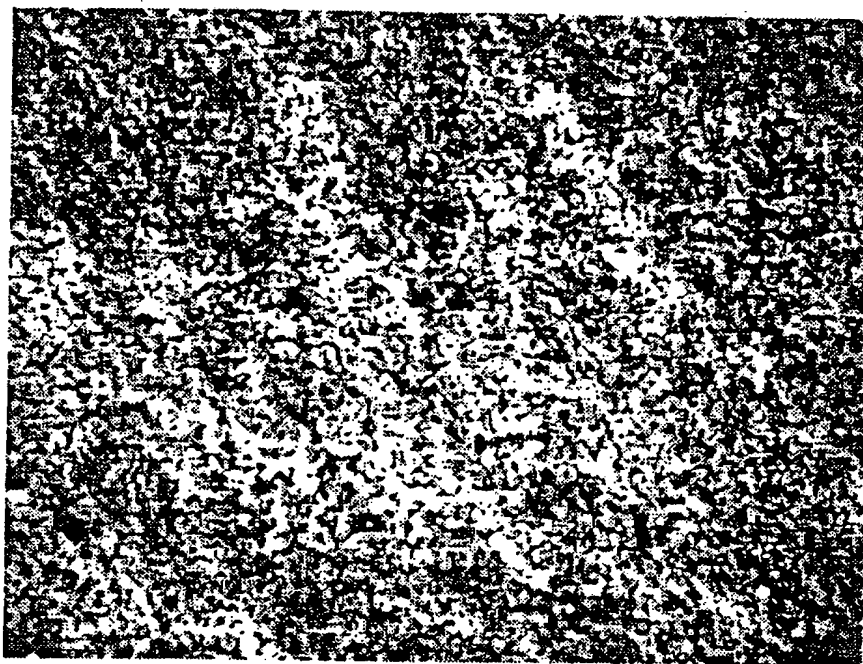


FIG. 5

4 / 4

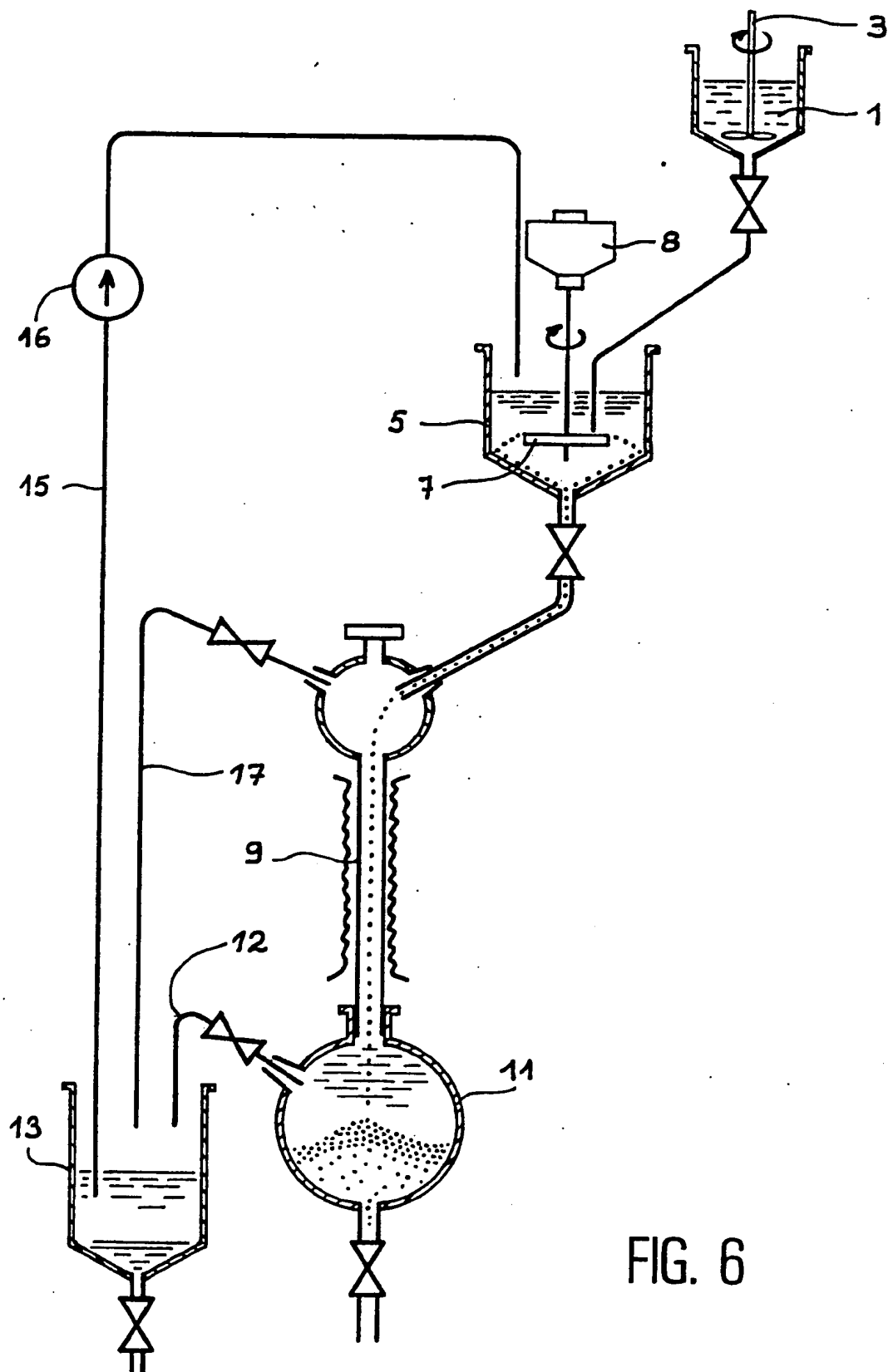


FIG. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No

PCT/FR 93/01039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C04B35/00 C04B38/04 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C04B A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,38 31 260 (ASAHI KOGAKU KOGYO) 23 March 1989 ---	1-5,8-17
A	DE,A,39 02 951 (ASAHI KOGAKU KOGYO) 10 August 1989 ---	1,4-6
A	DE,A,35 31 144 (TDK CORP.) 27 March 1986 see the whole document ---	10-17
A	JOURNAL OF THE CERAMIC SOCIETY vol. 73, no. 2, February 1990, WESTERVILLE, OHIO, USA pages 457 - 460 XP132862 F.WAKAI ET AL. 'SUPERPLASTICITY OF HOT ISOSTATICALLY PRESSED HYDROXYAPATITE' II. EXPERIMENTAL PROCEDURE see page 457, paragraph 3 ---	1

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 1994

Date of mailing of the international search report

10.02.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Harbron, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/FR 93/01039

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP,A,0 404 123 (TDK CORP. ET AL.) 27 December 1990 see the whole document -----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/01039

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-3831260	23-03-89	JP-A- 1072978 GB-A, B 2209746 US-A- 5017518	17-03-89 24-05-89 21-05-91
DE-A-3902951	10-08-89	NL-A- 8900207 US-A- 4919751	01-09-89 24-04-90
DE-A-3531144	27-03-86	JP-A- 61079462 JP-A- 61079463 JP-B- 4011215 JP-A- 61079464 US-A- 4629464	23-04-86 23-04-86 27-02-92 23-04-86 16-12-86
EP-A-0404123	27-12-90	JP-A- 4038949 JP-A- 3021254 JP-A- 3023941 US-A- 5123844	10-02-92 30-01-91 31-01-91 23-06-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No

PCT/FR 93/01039

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 5 C04B35/00 C04B38/04 A61L27/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 5 C04B A61L		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE,A,38 31 260 (ASAHI KOGAKU KOGYO) 23 Mars 1989 ---	1-5,8-17
A	DE,A,39 02 951 (ASAHI KOGAKU KOGYO) 10 Août 1989 ---	1,4-6
A	DE,A,35 31 144 (TDK CORP.) 27 Mars 1986 voir le document en entier ---	10-17
A	JOURNAL OF THE CERAMIC SOCIETY vol. 73, no. 2, Février 1990, WESTERVILLE, OHIO, USA pages 457 - 460 XP132862 F.WAKAI ET AL. 'SUPERPLASTICITY OF HOT ISOSTATICALLY PRESSED HYDROXYAPATITE' II. EXPERIMENTAL PROCEDURE voir page 457, alinéa 3 --- -/-	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">27 Janvier 1994</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">10.02.94</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Harbron, J</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No

PCT/FR 93/01039

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP,A,0 404 123 (TDK CORP. ET AL.) 27 Décembre 1990 voir le document en entier -----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 93/01039

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-3831260	23-03-89	JP-A- 1072978	17-03-89
		GB-A, B 2209746	24-05-89
		US-A- 5017518	21-05-91
DE-A-3902951	10-08-89	NL-A- 8900207	01-09-89
		US-A- 4919751	24-04-90
DE-A-3531144	27-03-86	JP-A- 61079462	23-04-86
		JP-A- 61079463	23-04-86
		JP-B- 4011215	27-02-92
		JP-A- 61079464	23-04-86
		US-A- 4629464	16-12-86
EP-A-0404123	27-12-90	JP-A- 4038949	10-02-92
		JP-A- 3021254	30-01-91
		JP-A- 3023941	31-01-91
		US-A- 5123844	23-06-92

